

Herramienta de Modelado y Análisis Estocástico de Sistemas Biológicos

Vilallonga, Gabriel^{1,2}; Riesco, Daniel¹, Matías Truglio¹, Antônio-Carlos G. Almeida³, Antônio M. Rodrigues³

¹Departamento de Informática de la Facultad de Ciencias Físico, Matemáticas y Naturales de la Universidad Nacional de San Luis. Ejército de los Andes 950. San Luis
Tel: +54 (0266) 4520300. Int. 2127

²Departamento Sistemas de la Facultad de Tecnología y Ciencias Aplicadas de la Universidad Nacional de Catamarca
Maximio Victoria N° 55 - C.P: 4700 - San Fernando del Valle de Catamarca Teléfono:
03834- 435112 – int 168

³ Department of Biosystems Engineering, Federal University of São João del Rei, MG, Brazil.

gvilallo@tecno.unca.edu.ar/unsil.edu.ar, driesco@unsil.edu.ar, mtrugli@unsil.edu.ar, acga@ufsj.edu.br, amr@ufsj.edu.br.

Resumen

Los sistemas híbridos cuentan con la atención de gran parte de la comunidad científica por lo atractivo del estudio de sus dinámicas, las continuas y las discretas, y la comprensión de sus interacciones. Entre las más comunes se encuentran aquellas que cambian de estado entre diferentes procesos continuos. También se pueden encontrar formas de interacción que incluyen transiciones discretas superpuestas a evoluciones continuas, u otras como resultados de una decisión, o por la ocurrencia de determinados eventos.

El estudio de la distribución probabilísticas de la dinámica discreta y la continua se lleva a cabo por medio del análisis del sistema híbrido estocástico (SHE) que lo modela.

Debido a que el modelo numérico, de un SH, es afectado por el problema de la explosión de estados y de ser sumamente exigente en lo que a recursos se refiere, aparece como una opción aceptable la formulación del mismo sistema por medio de un SHP.

Estos tipos de sistemas pueden ser analizados por medio de herramientas informáticas con solida base matemática como son los Model Checkers Probabilísticos.

Los sistemas biológicos encuadran perfectamente en la clasificación de SHE.

En el ámbito de estudio de SB no se cuenta con herramientas que permitan una traducción

directa de un SHE, como por ejemplo un sistema de reacciones, a un modelo estocástico factible de ser analizado por herramientas informáticas disponibles en la actualidad como son los model checkers antes mencionados.

En nuestra línea de investigación proponemos el estudio de factibilidad y de propuesta de desarrollo de una herramienta de análisis de SB basado en su formulación estocástica.

Tenemos como hipótesis de trabajo que el desarrollo de este prototipo de herramienta que permite la obtención de un modelo estocástico a partir de su formulación por medio de reacciones que permitirá analizar el sistema e incrementar la productividad en el estudio de SBs habilitando a su verificación y validación con herramientas novedosas en el área biológica. En una primera etapa se centrará en la obtención de modelos estocásticos de un sistema de reacciones para luego habilitar el análisis basado en probabilidades y en simulaciones probabilísticas basadas en su semántica estocástica.

Palabras claves: Sistemas Híbridos (SH), Sistemas Híbridos Estocásticos (SHE), Model Checking (MC), Model Checking Probabilístico (MCP), Sistemas Biológicos (SB), Ingeniería de Software (IS).

Contexto

El proyecto de investigación “*Fortalecimiento de la Calidad y la Productividad en Ingeniería de Software*”, posee una línea de investigación dedicada a la verificación y validación de sistemas y específicamente al estudio y análisis de SB. Dentro de esta línea se prevé desarrollar una herramienta que permita acercar el área de análisis de SHE, como son los SB, con las herramientas informáticas con base matemática como los son los MCP.

El mencionado proyecto es evaluado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Catamarca y se desarrolla y ejecuta en ámbitos del Departamento de Informática de la Facultad de Tecnología y Ciencias Aplicadas de la UNCa y en el Departamento de Informática de la Facultad de Ciencias Físico, Matemáticas y Naturales de la Universidad Nacional de San Luis donde los integrantes se desempeñan como docentes de la carrera de Ingeniería en Informática (UNCa), e Ingeniería en Informática y Licenciatura en Ciencias de la Computación (UNSL) respectivamente. También se cuenta con el convenio establecidos entre la UNSL y la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), en el marco del programa Centros Asociados para el Fortalecimiento de Posgrados Brasil/Argentina (CAFP-BA) tanto para maestrías como para doctorados. Por medio de esta se ha logrado generar un nexo con investigadores responsables del LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA EXPERIMENTAL E COMPUTACIONAL DR. ARISTIDES AZEVEDO PACHECO LEÃO (LANEC) de la Universidad Federal de Sao João del-Rei, (UFSJ) en lo que respecta a los sistemas biológicos, los cuales se propone estudiar.

Esta línea de investigación, inserta en el proyecto, establece como prioridad la formación científico-técnico de los integrantes con la premisa de proceder a la transferencia de resultados a los medios informáticos como así también al ámbito biológico.

Introducción

Los SB están enmarcados dentro de la categoría de SH, y en muchos casos como

SHE ya que los procesos que los caracterizan cuentan con magnitudes aleatorias que varían con el tiempo.

Estos tipos de sistemas presentan un gran desafío en el área computacional no solo por su estudio, sino que también por las herramientas que se poseen para su modelado y análisis. La coexistencia de la dinámica continua y discreta plantean una mejora a los modelos matemáticos hasta ahora vigentes, como así también de las herramientas de análisis disponibles en la actualidad para paliar las carencias de los acercamientos numérico de estos.

Los SB cuentan con una complejidad que desafía a las herramientas informáticas disponibles.

Muchas veces la manera de reducir la complejidad en el estudio de estos tipos de sistemas ha sido empleando modelos probabilísticos. La aleatoriedad se ha convertido en un método estándar en el modelado y análisis de estos tipos de modelos complejos. El hecho es que los SHE [1] en la actualidad son un tópico de gran interés. El estudio de este tipo de sistemas permite un acercamiento a familias de modelos que resultan de varios tipos de aleatoriedad de sistemas híbridos. En la forma más general, un SHE considera la distribución de probabilidad para ambos, transiciones discretas y continuas, y, además, estas distribuciones pueden depender de otras.

Los modelos estocásticos y las lógicas temporales, como las lógicas estocásticas continuas y las lógicas arborescentes computacionales probabilísticas son usados para el modelado y análisis de sistemas con el fin de conocer acerca de su rendimiento y confiabilidad. En nuestro trabajo estamos interesados en el estudio del comportamiento estocástico de los modelos a ser analizados y en la disponibilidad de herramientas informáticas con que se cuenta para trabajar sobre estos.

En el área informática se cuenta con Model Checkers con distintos formalismos que subyacen y que permiten el análisis de distintas características. En la actualidad se destacan, entre otros, model checkers con

capacidades de análisis estadístico como son UPPAAL [2–4] y PRISM [5]. Ambos han sido desarrollados en ámbitos académicos con desempeños destacados. En estos se ha priorizado su sustento matemático y la eficiencia en los algoritmos de análisis.

La línea de investigación presentada propone el estudio de SB por medio de herramientas informáticas que hasta el momento no ha sido utilizada en el área como son los Model Checkers Probabilísticos.

En el estudio de los SB, la naturaleza estocástica de los procesos celulares ha motivado el uso de SHE para el modelado de estos tipos de fenómenos, ya que combinan las generalidades de SH con procesos probabilísticos [6].

Los SHE han mostrado proveer un marco de trabajo adecuado para el modelado de la evolución temporal de poblaciones de especies químicas involucradas en conjuntos de reacciones químicas. Las reacciones químicas que se producen dentro de la células son frecuentemente modelas usando formulaciones probabilísticas, las cuales toman en cuenta la aleatoriedad inherente de movimiento molecular térmico [7]. En estos sistemas las reacciones son tratadas como eventos probabilísticas que cambian la población de las especies individuales basadas en la estequiometría de las reacciones. Desde el punto de vista de la IS, la complejidad de estos tipos de sistemas desafía la capacidad de las herramientas actuales, donde, de las experiencias realizadas por medio de experimentos sobre las herramientas, pueden surgir sugerencias de mejoras y uso de las experiencias de usuarios resultantes. Este último ítem se basa en que muchas veces los sistemas estudiados pertenecen a áreas muy diferentes a la informática, como por ejemplo la biológica, y el lenguaje de comunicación debe ser revisado para una mejor comprensión entre los investigadores de las distintas disciplinas.

Una de las mayores dificultades que se detectan en el estudio de los SB esta dado en la dificultad manifiesta con que se encuentran los investigadores del área biológica al momento de modelar con las herramientas informáticas

disponible.

Atentos a esta brecha es que se propone un acercamiento entre ambas disciplinas. Este está dado por el desarrollo de una herramienta que permita a biólogos poder expresar sus modelos en su propio lenguaje, y por medio de la herramienta traducir el modelo a uno estocástico factible de analizar por medio de un Model Checker Estocástico.

Los resultados en esta línea de investigación pueden mejorar la producción en el área biológica como así también el proceso de formación académica, de docentes y alumnos en el desarrollo de aptitudes de carreras informáticas elevando de esta manera la calidad de la educación que favorezca la formación de ingenieros en la Universidad.

Línea de Investigación, Desarrollo, e Innovación

Inserto en el marco del proyecto se encuentra la línea de investigación referida a la validación y verificación de sistemas. En este caso puntual se hace fuerte hincapié en el área de SHE, donde la mayoría de los casos extra informáticos, han sido llevados a cabo por investigadores de la misma área, sin intervención de investigadores de nuestra disciplina. Esto es sumamente notorio en los primeros contactos interdisciplinarios.

Esta línea de investigación permite abrir una perspectiva multidisciplinar que tiene como efecto sinérgico el trabajo con sistemas reales, de otras áreas, que permiten la revisión de las herramientas informáticas utilizadas en el área de validación y verificación de sistemas complejos, como así también el desarrollo de nuevas herramientas que permitan aumentar la productividad del área biológica.

Estas actividades han exigido realización de cursos acerca de la temática, como así también el estudio de material bibliográfico y de publicaciones científicas.

Es de hacer notar que estos grupos de trabajos están coordinados por docentes investigadores de las distintas universidades.

Resultados y Objetivos

El objetivo principal de esta línea de

investigación es el de contribuir de manera efectiva y mensurable en la concreción de aportes concretos al área de verificación y validación insertas en IS aplicada, lo que implica revisión, o nuevas propuestas, de técnicas, metodologías, y el desarrollo de herramientas que asistan al desarrollo de software específico para el trabajo con SHE de una disciplina determinada, en nuestro caso en biología.

El efecto deseado, también, es incidir significativamente en las actividades académicas de grado y posgrado, la formación de recursos humanos, y la transferencia al medio. Estos objetivos están siendo alcanzado gracias al trabajo conjunto entre los equipo de la UNSL-UNCa y UFSJ. El trabajo interdisciplinar está generando aportes significativos gracias a la interacción con científicos del LANECS, referido al área biológica, específicamente en el trabajo con Bombas de Sodio-Potasio afectadas con Palitoxina [8,9].

Formación de Recursos Humanos

Esta línea de investigación está en una etapa intermedia, donde integrantes del proyecto desarrollan sus tesis de doctorado y maestría en el marco de la carrera de doctorado en Ingeniería de Software, como así también de la maestría en Ingeniería del Software en temas específicamente relacionados a la línea de verificación y validación. Además los participantes pertenecen a distintas cátedras de las carreras de ingeniería y licenciatura de las universidades que participan.

Se ha procedido a la incorporación de alumnos de los últimos años con la finalidad de incluirlos en actividades de investigación y desarrollo en las áreas específicas del proyecto. El proyecto prevé un programa de capacitación y formación de recursos humanos, que contempla las siguientes actividades de dirección de tesinas de grado de la carrera de Ingeniería en Informática y en actividades de actualización y posgrado en el área de estudio. Se propone la participación de los integrantes en eventos nacionales e internacionales de la especialidad, como congresos, simposios,

seminarios y cursos.

Bibliografía

- [1] G. Pola, M. L. Bujorianu, J. Lygeros, and M. D. D. Benedetto. Stochastic hybrid models: an overview. *Proc. of the IFAC Conference on Analysis and Design of Hybrid Systems*, pages 45-50, 2003.
- [2] David, A., Larsen, K.G., Mikucionis, M., Poulsen, D.B.. Statistical Model Checking for Stochastic Hybrid Systems. In *Proc. HSB 2012. Computational Engineering, Finance, and Science (cs.CE); Software Engineering (cs.SE)*. arXiv:1208.3856. 2012.
- [3] Bulychyev, P., David, A., Larsen, K.G., Mikucionis, M., Legay, A., Wang, Z.. UPPAAL-SMC: Statistical Model Checking for Priced Timed Automata. *Logic in Computer Science, Formal Languages and Automata Theory*. In *Proceedings QAPL 2012*. DOI:10.4204=EPTCS.85.1
- [4] Uppaal in a nutshell. Kim G. Larsen, Paul Pettersson, Wang Yi. *International Journal on Software Tools for Technology Transfer*. December 1997, Volume 1, Issue 1-2, pp 134-152.
- [5] Kwiatkowska, M., Norman, G., Parker, D.: PRISM 4.0: Verification of probabilistic real-time systems. In: *Proc. CAV*. Springer (2011).
- [6] Singh, Abhyudai, and Joo P. Hespanha. "Stochastic hybrid systems for studying biochemical processes." *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 368.1930 (2010): 4995-5011.
- [7] Gillespie, D. T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *J. of Comp. Physics*, 22, 403-434, 1976.
- [8] Rodrigues, A. M., Almeida, A. C. G., Infantes, A. F., Teixeira, H. Z., & Duarte, M. A. (2008). Model and simulation of Na⁺/K⁺ pump phosphorylation in the presence of palytoxin. *Computational biology and chemistry*, 32(1), 5-16.
- [9] Artigas, P., & Gadsby, D. C. (2003). Na⁺/K⁺-pump ligands modulate gating of palytoxin-induced ion channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(2), 501-505.